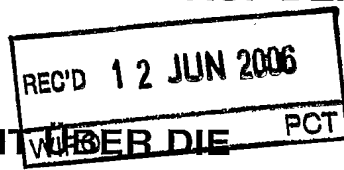




VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT



(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 32048P WO		WEITERES VORGEHEN		siehe Formblatt PCT/IPEA/416
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/003460		Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 01.04.2005		Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 02.04.2004
Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC INV. A61K47/48 A61K31/505 A61P37/06				
Anmelder ALBUPHARM HEIDELBERG GMBH & CO. KG				
1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts. 3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 4 Blätter; dabei handelt es sich um <input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften). <input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht. b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in elektronischer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften). 4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: <input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Berichts <input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität <input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit <input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung <input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung <input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen <input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung <input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung				
Datum der Einreichung des Antrags 28.10.2005		Datum der Fertigstellung dieses Berichts 09.06.2006		
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Bevollmächtigter Bediensteter Winger, R Tel. +49 89 2399-8129 		

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/003460

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde.
- ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 a) und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4 a))
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 a) und/oder 55.3 a))

2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt*):

Beschreibung, Seiten

1-14 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-20 eingegangen am 28.10.2005 mit Schreiben vom 28.10.2005

Zeichnungen, Blätter

1/2, 2/2 in der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung: Seite
- ☐ Ansprüche: Nr.
- ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
- ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).

- ☐ Beschreibung: Seite
- ☐ Ansprüche: Nr.
- ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
- ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/003460

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 15-20
	Nein: Ansprüche 1-14
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja: Ansprüche
	Nein: Ansprüche 15-20
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja: Ansprüche: 1-20
	Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

1. Es wird auf die folgenden Dokumente des Recherchenberichts und die dort angeführten Passagen verwiesen:
 - D1: WOLFF DANIEL ET AL: "Methotrexate-albumin and aminopterin-albumin are effective in prophylaxis of experimental acute GVHD." BLOOD, Bd. 102, Nr. 11, 2003, Seite 404b
 - D2: VALLERA DANIEL A ET AL: "Anti-graft-versus-host disease effect of DT-390-anti-CD3sFv, a single-chain Fv fusion immunotoxin specifically targeting the CD3-epsilon moiety of the T-cell receptor" BLOOD, Bd. 88, Nr. 6, 1996, Seiten 2342-2353
 - D3: EP-A-0 282 057
 - D4: KRATZ F: "Drug conjugates with albumin and transferrin" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, Bd. 12, Nr. 3, 2002, Seiten 433-439
- 1.1 Dokument D1 offenbart MTX-HSA und AMPT-HSA zur Prophylaxe von GVHD.
- 1.2 Dokument D2 beschreibt die Verwendung eines Protein-Immunotoxin (carboxyl-gruppenhaltig, organisch)-Konjugats zur Behandlung von GVHD.
- 1.3 Dokument D3 offenbart die Verwendung von EDCI zur Herstellung von Konjugaten zwischen Proteinen und Carboxy-Verbindungen wie z.B. Methotrexat.
- 1.4 Dokument D4 beschreibt die Verwendung von Albumin in Konjugaten zur Verbesserung der Pharmakokinetik.
2. Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1-14 im Sinne von Artikel 33(2) PCT nicht neu ist.
 - 2.1 Anspruch 1 bezieht sich auf die Verwendung eines Albumin-Konjugats zur Modulierung einer Transplantations-assoziierten Immunreaktion. Da Dokument D1 eine derartige Behandlung offenbart, ist der Gegenstand des Anspruchs 1 sowie der abhängigen Ansprüche 2-14 nicht neu. Das verwendete Konjugat scheint das Gleiche zu sein, unabhängig vom Herstellungsverfahren das nur zu unterschiedlichen Reinheiten führt.
 - 2.2 Anspruch 15 bezieht sich auf Verfahren zur Herstellung von Albumin-Konjugaten unter Verwendung von EDCI. Da in D3 Antikörper-Konjugate hergestellt werden, ist der

Gegenstand der Ansprüche 15-20 neu.

3. Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 15-20 im Sinne von Artikel 33(3) PCT nicht erfinderisch ist.

Anspruch 15 bezieht sich auf Verfahren zur Herstellung von Albumin-Konjugaten unter Verwendung von EDCI. Dokument D3, das als nächster Stand der Technik betrachtet wird, unterscheidet sich dadurch, dass Methotrexat an ein anderes Protein gekoppelt wird. Die Verwendung dieses Verfahrens zur Kopplung von Methotrexat an Albumin statt an Antikörper scheint jedoch nicht erfinderisch, da es sich dabei nur um eine von mehreren naheliegenden Möglichkeiten handelt, aus denen der Fachmann ohne erfinderisches Zutun den Umständen entsprechend auswählen würde, um die gestellte Aufgabe zu lösen. Es wird darauf hingewiesen, dass Anspruch 15 weder ein Wirkstoff-Albumin-Verhältnis definiert, noch den Einsatz von N-Hydroxysuccinimid ausschließt. Der Gegenstand der Ansprüche 15-20 scheint somit nicht erfinderisch zu sein.

- 1 -

PCT/EP2005/003460

Neue Ansprüche

1. Verwendung eines Konjugats, umfassend eine Carboxylgruppen-
haltige organische Verbindung und Albumin zur Herstellung eines
Arzneimittels zur Modulierung einer Transplantations-assoziierten Im-
munreaktion, wobei das Konjugat erhältlich ist, indem man die
Carboxylgruppen-haltige organische Verbindung und Albumin in
Gegenart von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbonyldiimid als
Aktivierungsreagenz umsetzt.
2. Verwendung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Vermeidung einer Transplantations-assoziierten Immunreaktion.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arznei-
mittels zur Prophylaxe oder/und Behandlung von GVHD (Graft Versus
Host Disease).
4. Verwendung nach Anspruch 3,
dadurch gekennzeichnet,
dass es sich um eine akute GVHD handelt.
5. Verwendung nach Anspruch 3,
dadurch gekennzeichnet,
dass es sich um eine chronische GVHD handelt.
6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass es sich bei der Transplantation um eine Knochenmarktransplanta-
tion handelt.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet,

- 2 -

dass es sich bei der Transplantation um eine Organtransplantation, insbesondere um eine Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation handelt.

- 5 8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass es sich um eine allogene Transplantation handelt.
- 10 9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Carboxylgruppen-haltige organische Verbindung ausgewählt
ist aus Cytostatika oder Immunsuppressiva.
- 15 10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass es sich bei der Carboxylgruppen-haltigen organischen Ver-
bindung um Methotrexat oder Aminopterin und/oder N-Phthaloyl-L-
Glutaminsäure handelt.
- 20 11. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Molverhältnis Carboxylgruppen-haltige Verbindung : Albumin
10 : 1 bis 1 : 10, insbesondere 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 beträgt.
- 25 12. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass es sich bei dem Albumin um humanes Albumin handelt.
- 30 13. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass es sich bei dem Albumin um ein natives humanes Albumin
handelt.

- 3 -

14. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass es sich bei dem Konjugat um ein Methotrexat-Albumin-Konjugat handelt.

5

15. Verfahren zur Herstellung eines Konjugats umfassend
i) eine Carboxylgruppen-haltige organische Verbindung und
ii) Albumin,
dadurch gekennzeichnet,

10

dass man eine Carboxylgruppen-haltige organische Verbindung und Albumin in Gegenwart von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbonyldiimid als Aktivierungsreagenz umsetzt.

16. Verfahren nach Anspruch 15,

15

dadurch gekennzeichnet,
dass es sich bei der Carboxylgruppen-haltigen organischen Verbindung um ein Cytostatikum oder ein Immunsuppressivum handelt.

20

17. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16,

dadurch gekennzeichnet,
dass es sich bei der Carboxylgruppen-haltigen organischen Verbindung um Methotrexat, Aminopterin und/oder N-Phthaloyl-L-Glutaminsäure handelt.

25

18. Verfahren nach Anspruch 17,

dadurch gekennzeichnet,
dass es sich bei der Carboxylgruppen-haltigen organischen Verbindung um Methotrexat handelt.

30

19. Verfahren nach Anspruch 18,

dadurch gekennzeichnet,

- 4 -

dass das Molverhältnis Carboxylgruppen-haltige Verbindung : Albumin
10 : 1 bis 1 : 10, insbesondere 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 beträgt.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 19,

5

dadurch gekennzeichnet,

dass man die Carboxylgruppen-haltige organische Verbindung in
einem organischen Lösungsmittel, insbesondere in einem wasserfreien
organischen Lösungsmittel, mit 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)
carbodiimid umsetzt, durch Erwärmung aktiviert und anschließend die
10 aktivierte Carboxylgruppen-haltige organische Verbindung mit dem
Protein umsetzt.

10